



TITLE:

# Ceftizoxime(CZX)の血清および前立腺組織内への移行について

AUTHOR(S):

荒木, 博孝; 前川, 幹雄; 三品, 輝男; 内田, 睦; 渡辺, 決;  
海法, 裕男

---

CITATION:

荒木, 博孝 ...[et al]. Ceftizoxime(CZX)の血清および前立腺組織内への移行について. 泌尿器科紀要 1981, 27(2): 149-155

ISSUE DATE:

1981-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122839>

RIGHT:

# Ceftizoxime (CZX) の血清および前立腺 組織内への移行について

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任：渡辺 決教授)

荒 木 博 孝  
前 川 幹 雄  
三 品 輝 男  
内 田 睦  
渡 辺 決

健康保険鞍馬口病院泌尿器科 (部長：海法裕男博士)

海 法 裕 男

## LEVELS OF CEFTIZOXIME (CZX) IN SERUM AND PROSTATIC TISSUE AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Hiroataka ARAKI, Mikio MAEGAWA, Teruo MISHINA,

Mutsumi UCHIDA and Hiroki WATANABE

*Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan*

*From the Department of Urology (Director: Prof. H. Watanabe)*

Hiroo KAIHO

*From the Urological Clinic, Kuramaguchi Hospital, Kyoto, Japan*

Twenty patients suffering from benign prostatic hypertrophy were chosen for the study. The concentration of CZX in prostatic tissue and serum was measured after the intravenous administration of 0.5g of CZX. The prostatic tissue level of CZX was enough to eradicate gram-negative bacteria in the prostate. Thus the clinical effectiveness of CZX could be expected on acute or chronic bacterial prostatitis.

### 緒 言

ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で開発された、新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質である。

CZX はグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などに対してはもちろん、従来の cephalosporin 系抗生物質では抗菌力が弱かった *H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にも強い抗菌力を示し、また、*B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても、強い抗菌力を示すとされている<sup>1-4)</sup>。

今回、われわれは、CZX の血清内濃度および前立

腺組織内の移行について検討し、若干の知見が得られたので報告する。

### 対象および方法

1979年8月から1980年8月までの期間に、京都府立医科大学泌尿器科ならびに健康保険鞍馬口病院泌尿器科にて入院加療した患者のうちより、腎機能正常で、前立腺肥大症の診断のもとに、前立腺被膜下摘除術を受けた20症例を対象とした。20症例をそれぞれ4名よりなる5群に分け、CZX 0.5g の静脈内注射後、1, 2, 3, 4および5時間後に、それぞれ前立腺摘出を行った。

なお、対象とした症例には、手術72時間前より、いかなる種類の抗生物質、抗菌剤の投与も行なわなかった。

CZX の静注前および前立腺摘出直後に採血し、血清分離した後、冷凍保存した。

摘出した前立腺組織は、一部は CZX の濃度測定のため冷凍保存し、残りは H.E 染色による病理学的検討を行なった。

血清および前立腺組織内の CZX の濃度測定にはクエン酸ナトリウム培地を測定培地とし、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として用いた薄層ディスク法を用いた。

## 結 果

CZX 0.5 g の静脈内投与 1, 2, 3, 4 および 5 時間後の血清および前立腺組織内濃度は、Table 1~5 に示すごとくであった。

今回、われわれが得た血清内濃度を CZX の標準カーブ<sup>5)</sup>と比較すると、Fig. 1 のごとくである。血清内濃度は、4 時間後までは標準カーブとほぼ同様に漸減したが、5 時間後ではかえって上昇していた。

前立腺組織内濃度は Fig. 2 のごとくであり、静脈内投与および 4 時間後までは漸減していたが、5 時間後ではかえって上昇していた。

Table 1. Serum and prostatic tissue levels of CZX and histological findings of the prostate in cases of which prostates had been extirpated 1 hr after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

No. of case	Name	Age	Hight	Body weight (kg)	Serum level of CZX [S] (μg/ml)	Tissue level of CZX [T] (μg/g)	T/S ratio (%)	Histological findings (round cell infiltration)
1	S.S.	70	162	53	15.4	20.2	131	++
2	K.T.	75	167	65	25.2	8.60	34	±
3	K.U.	75	177	77	11.7	11.7	104	+
4	M.S.	66	160	66	6.51	7.60	117	++
Mean value					14.6	12.0	96.5	

Table 2. Serum and prostatic tissue levels of CZX and histological findings of the prostate in cases of which prostates had been extirpated 2 hr after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

No. of case	Name	Age	Hight	Body weight (kg)	Serum level of CZX [S] (μg/ml)	Tissue level of CZX [T] (μg/g)	T/S ratio (%)	Histological findings (round cell infiltration)
5	N.H.	68	149	48	15.0	15.7	105	++
6	S.I.	78	159	53	14.1	15.3	109	++
7	S.T.	71	164	64	8.04	6.49	81	+
8	J.I.	69	161	65	9.66	6.78	70	±
Mean value					11.7	11.1	91.3	

Table 3. Serum and prostatic tissue levels of CZX and histological findings of the prostate cases of which prostates had been extirpated 3 hr after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

No. of case	Name	Age	Hight	Body weight (kg)	Serum level of CZX [S] (μg/ml)	Tissue level of CZX [T] (μg/g)	T/S ratio (%)	Histological findings (round cell infiltration)
9	E.S.	77	155	52	2.67	2.38	89	+
10	K.N.	82	155	45	10.4	7.36	71	+
11	R.U.	65	164	64	5.24	2.37	45	±
12	K.O.	67	153	57	13.3	5.45	41	+
Mean value					7.90	4.39	61.5	

Table 4. Serum and prostatic tissue levels of CZX and histological findings of the prostate in cases of which prostates had been extirpated 4 hr after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

No. of case	Name	Age	Hight	Body weight(kg)	Serum level of CZX[S] ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue level of CZX[T] ( $\mu\text{g/g}$ )	T/S ratio(%)	Histological findings (round cell infiltration)
13	I.F.	68	169	48	3.15	0.52	17	$\pm$
14	K.K.	65	169	62	0.37	0.30	81	$\pm$
15	S.N.	77	159	49	4.87	3.93	81	+
16	S.T.	76	161	58	7.33	3.62	49	$\pm$
Mean value					3.93	2.09	57.0	

Table 5. Serum and prostatic tissue levels of CZX and histological finding of the prostate in cases of which prostates had been extirpated 5 hr after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

No. of case	Name	Age	Hight	Body weight(kg)	Serum level of CZX[S] ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue level of CZX[T] ( $\mu\text{g/g}$ )	T/S ratio(%)	Histological findings (round cell infiltration)
17	S.M.	72	162	67	1.60	0.30	19	-
18	K.T.	73	157	53	7.17	3.04	42	$\pm$
19	M.U.	64	154	50	10.3	7.48	73	++
20	T.S.	83	149	59	6.80	0.30	4	-
Mean value					6.47	2.78	34.5	

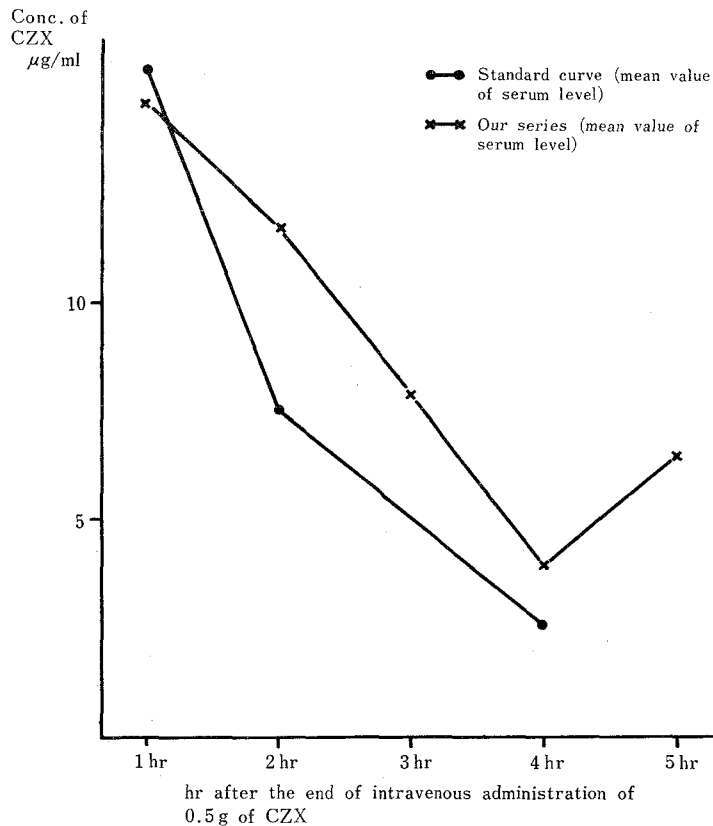


Fig. 1. Serum level of CZX after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

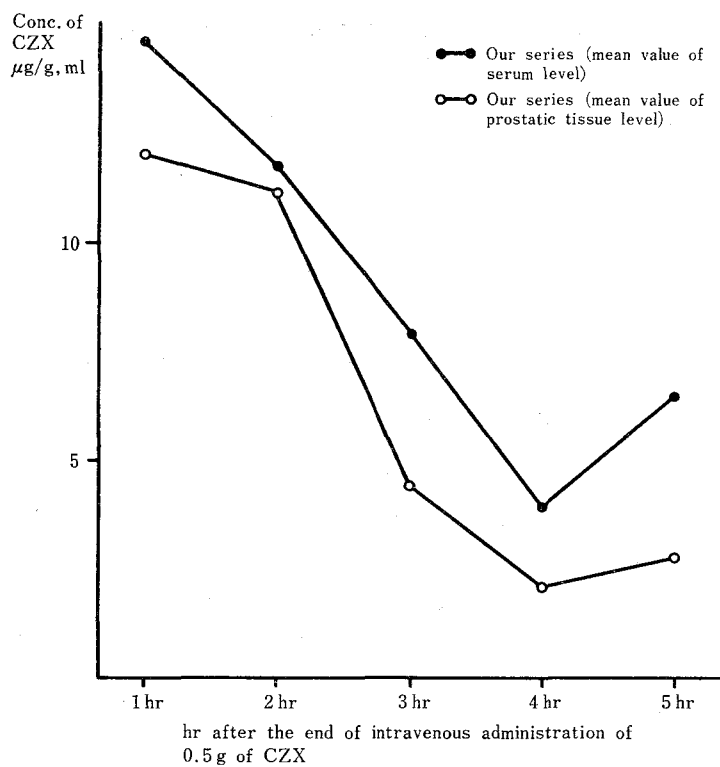


Fig. 2.  
Serum and prostatic tissue level of CZX after the intravenous administration of CZX.

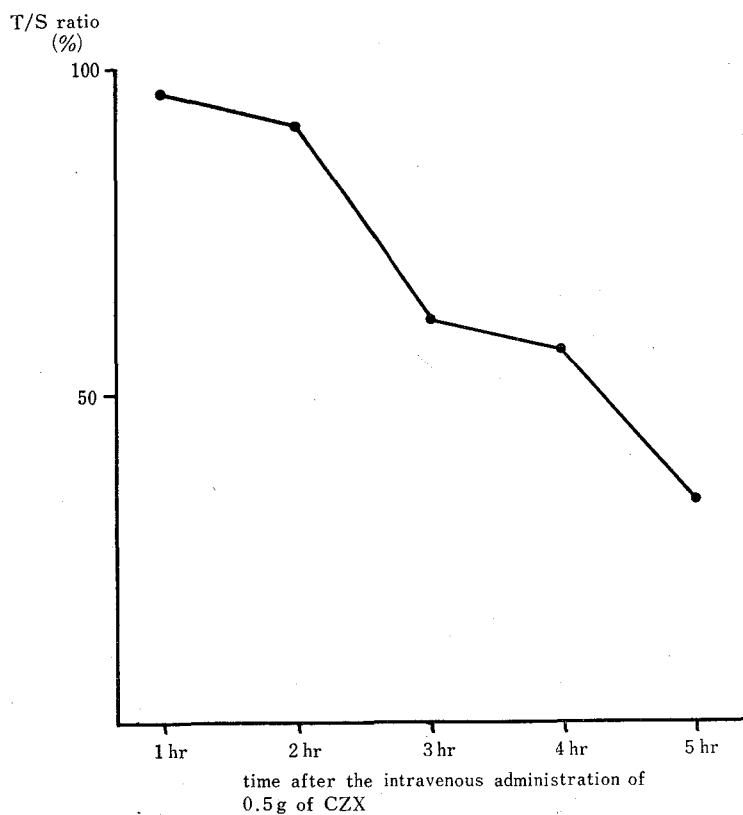


Fig. 3.  
Correlation between T/S ratio and time after the intravenous administration of 0.5 g of CZX.

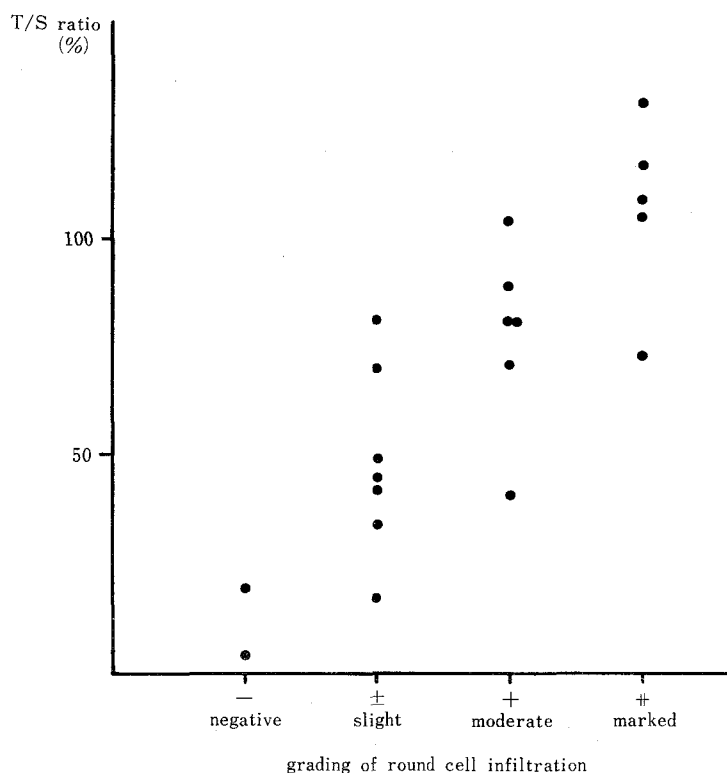


Fig. 4. Correlation between T/S ratio and histological findings.

また、CZX の静脈内投与後、各時間における前立腺組織内濃度と血清内濃度との比較 (T/S ratio) は、Fig. 3 に示すごとくであった。CZX 静脈内投与 1, 2, 3, 4 および 5 時間後の平均 T/S ratio はそれぞれ 96.5%, 91.3%, 61.5%, 57.0%, 34.5% であり、時間とともに漸減していた。すなわち静脈内投与し、2 時間後では、前立腺組織内濃度は血清内濃度とほぼ同じであると考えられた。

20 症例より得られた前立腺組織の病理学的診断は、すべて前立腺肥大症であった。これらの組織における炎症の合併程度を、round cell infiltration の程度により、negative (－), slight (±), moderate (+) および marked (++) の 4 段階に分けて判定した (Table 1～5)。この結果、round cell infiltration と T/S ratio との比較は Fig. 4 のごとくであった。round cell infiltration が negative, slight, moderate, marked と判定されたそれぞれのグループにおける T/S ratio の平均値は、それぞれ 11.5%, 48.3%, 77.8%, および 107% であった。このことより、round cell infiltration が増加するにつれて、CZX の前立腺組織内への移行も増えると思われた。

## 考 察

慢性細菌性前立腺炎は、泌尿器科領域において、日常の外来診療上、非常に頻度の高い疾患である。しかし、その治療法は未だ確立されていない。この理由のひとつとしては、前立腺組織への各種薬剤の移行が制限されることが挙げられると思う。

Winningham ら<sup>6)</sup>(1968) および Stamey ら<sup>7)</sup>(1970) は、イヌを用いた実験で、9 種類の薬剤の前立腺液への移行を調べた結果、erythromycin と oleandomycin は高濃度に移行するが、cephalothin, oxytetracyclin, ampicillin, kanamycin, penicillin G, polymyxin B および nalidixic acid は、ほとんど移行しなかったと報告した。そして、慢性細菌性前立腺炎に対する望ましい薬剤は、1) 脂溶性であること、2) 解離恒数 PKa が 8.6 以上であること、3) イオン化されにくいこと、4) グラム陰性桿菌に対して、pH 6.6 で抗菌力を発揮することなどの条件を満たしているものであると述べている。

ところで、前立腺炎の組織培養でみられる細菌は、*E. coli* が最も多く、その他 *Proteus* や *Klebsiella*, *Pseudomonas* などのグラム陰性桿菌がほとんどである。

(Schwarz)<sup>8)</sup>。しかしながら、グラム陰性桿菌に効果を発揮する各種抗生物質は、Winningham ら<sup>6)</sup>および Stamey ら<sup>7)</sup>の仮説に従うと、前立腺内にはほとんど移行せず、また、高濃度に移行する erythromycin, oleandomycin は、グラム陰性桿菌には無効の薬剤である。

ところが、われわれが臨床で、慢性および急性前立腺炎を治療する際に、trimethoprim<sup>9,10)</sup>, tetracyclin, penicillin, cephalosporin, aminoglycoside などの各種抗生物質が著効を示す<sup>8)</sup>ことは、しばしば経験する。また、最近の各種抗生剤の前立腺組織内への移行に関する研究<sup>11-15)</sup>によれば、それらの薬剤の臨床的効果もかなり期待できることがわかってきている。

これらの事実より、Winningham ら<sup>6)</sup> Stamey ら<sup>7)</sup>が述べた薬剤の移行について、Armstrong ら<sup>16)</sup>が疑問を投げかけたように、炎症がある場合には薬剤が移行する場合もあり、前立腺液もやや酸性であっても、移行した薬剤が細菌学的に効果を発揮する可能性も否定できなくなった。

鈴木<sup>4)</sup>は、CZX の前立腺液内への移行について測定し、CZX 1g の静脈内投与1時間後の前立腺液内濃度は平均 1.68  $\mu\text{g/ml}$  であり、対血清内濃度比は0.054であったと述べている。また臨床的には、鎌田ら<sup>2)</sup>、大川ら<sup>3)</sup>は急性前立腺炎に使用して、その有効率は100%であったと報告している。

われわれの得た結果では、前立腺組織内濃度は、静脈内投与1, 2, 3, 4および5時間後で、それぞれ平均 12.0  $\mu\text{g/g}$ , 11.1  $\mu\text{g/g}$ , 4.39  $\mu\text{g/g}$ , 2.09  $\mu\text{g/g}$  および 2.78  $\mu\text{g/g}$  であり、また対血清内濃度比(T/S ratio)も、1, 2時間後では90%以上と相当高濃度に前立腺組織内へ移行していることがわかった。この結果を臨床分離の各種細菌に対する CZX の MIC 分布<sup>9)</sup>と比較すると、CZX は前立腺組織内で、十分にその抗菌作用が期待できる濃度に達していると思われた。

また、round cell infiltration の段階が増えるにつれ、CZX の前立腺組織内への移行も増えていたことは大変興味深い。これらの事実より考えると、CZX は急性および慢性前立腺炎に対して、その臨床的効果を十分に発揮できる薬剤であると思われる。

## 結 語

20名の前立腺肥大症患者を対象とし、CZX 0.5g の静脈内投与を行ない、血清内濃度および前立腺被膜下摘除術に際して採取した前立腺組織への移行を調べた。

CZX の前立腺組織内濃度は、グラム陰性桿菌に対

して、前立腺組織内でその抗菌作用が期待できる濃度であり、CZX は急性および慢性前立腺炎に対して、その臨床的効果が十分に発揮できる薬剤であると思われる。

## 文 献

- 1) 中富昌夫・ほか：Ceftizoxime (FK 749) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy, (S)5 : 425~446, 1980.
- 2) 鎌田日出男・ほか：泌尿器科領域における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy, (S)5 : 743~755, 1980.
- 3) 大川光央・ほか：尿路性器感染症に対する Ceftizoxime (FK 749) の臨床的検討。Chemotherapy, (S)5 : 715~724, 1980.
- 4) 鈴木恵三：泌尿器科領域の感染症に対する Ceftizoxime の基礎と臨床的検討。Chemotherapy, (S)5 : 629~650, 1980.
- 5) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム「Ceftizoxime」, 1979.
- 6) Winningham, D. G. et al.: Diffusion of Antibiotics from Plasma into Prostatic Fluid. Nature, 219 : 139~143, 1968.
- 7) Stamey, T. A. et al.: Chronic Bacterial Prostatitis and the Diffusion of Drugs into Prostatic Fluid. J. Urol., 103 : 187~194, 1970.
- 8) Schwarz, H.: Prostatitis, Prostatic Disease, p. 365~381, Alan R. Liss, Inc., New York, 1976.
- 9) Drach, G. W.: Trimethoprim Sulfamethoxazole Therapy of Chronic Bacterial Prostatitis. J. Urol., 111 : 637~639, 1974.
- 10) Meares, E. M. Jr.: Observations on Activity of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in the Prostate. J. Inf. Dis., 128 : 679~684, 1973.
- 11) Nielsen, M. L. et al.: Trimethoprim in Human Prostatic Tissue and Prostatic Fluid. Scand. J. Urol. Nephrol., 6 : 244~248, 1972.
- 12) 門脇照雄・ほか：CEFAZOLIN (CEZ) の前立腺組織への移行について。西日泌尿, 39 : 744~747, 1977.
- 13) Litrak, A. S. et al.: Cefazolin and Cephalixin levels in Prostatic tissue and sera. Urology, 2 : 497~498, 1976.
- 14) 足立望太郎・ほか：抗生剤の前立腺組織および精液内移行に関する研究。Chemotherapy, 24 : 1343~1344, 1976.

15) Mishina, T. et al.: Levels of carbenicillin in serum and prostatic tissue after intravenous administration in patients with benign prostatic hyperplasia. The Prostate, in print.

16) Armstrong, J. R. et al.: Concentration of antibiotics and chemotherapeutic agents in the ejaculum. J. Urol., **100** : 72~76, 1968.

(1980年9月17日受付)

腸溶、フトラフルE顆粒新発売。たゆまざる研究の結果、長時間効果持続・長期連続投与可能な腸溶顆粒が、またひとつ加わりました。フトラフルの5剤型が遂に完成しました。



フトラフルズボ・ズボS  
3つの吸収経路

完成5剤型・注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒（新発売）  
抗悪性腫瘍剤 健保適用

# フトラフル®

*Futraful*

(FT-207) 一般名 Tegafur

1. **フトラフル** は主に肝臓で活性化され、活性物質である5-FU、FUR、FUMPの濃度が長時間持続します。この長時間持続性は代謝拮抗剤による癌化学療法において極めて重要なことです。
2. **フトラフル** はmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
3. 初回治療にも非初回治療にも有効であり、癌化学療法における寛解導入のみならず、寛解強化療法、寛解維持療法として使用され特に病理組織学的に腺癌と診断された症例に有効です。



**大鵬薬品工業株式会社**

〒101 東京都千代田区神田司町2-9